

三七丹参片治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究[△]

雷雨田*, 冯丹, 陈新利, 杨媛, 吴晖[#](昆明医科大学第一附属医院临床药学中心, 昆明 650032)

中图分类号 R965;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)06-0674-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.06



摘要 **目的** 探讨三七丹参片治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的潜在机制。**方法** 采用网络药理学方法,挖掘三七丹参片治疗NAFLD的核心靶点,并进行基因本体(GO)功能及京都基因和基因组数据库(KEGG)通路富集分析。基于网络药理学结果,以SD大鼠为对象,以高脂饲料喂养构建NAFLD模型,考察三七丹参片对NAFLD大鼠肝组织脂滴空泡、脂质蓄积等病理改变以及脂质代谢、炎症反应、氧化应激指标的影响。**结果** 共筛选出三七丹参片治疗NAFLD的核心靶点20个,主要涉及生物调节、细胞膜、结合等GO功能,并富集于炎症反应、氧化应激、脂质代谢相关信号通路。动物实验显示,与模型组相比,三七丹参片低、中、高剂量组和阳性对照药(辛伐他汀)组大鼠肝组织内脂滴空泡明显减少,脂滴数量明显减少且颜色变浅;其肝组织中总胆固醇、甘油三酯(三七丹参片中剂量组除外)、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、肿瘤坏死因子 α (三七丹参片低剂量组除外)、白细胞介素17(三七丹参片各剂量组除外)、丙二醛(三七丹参片低剂量组除外)含量均显著降低,超氧化物歧化酶含量均显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。**结论** 三七丹参片可通过影响炎症反应、氧化应激、脂质代谢等相关指标含量来发挥抗炎、抗氧化、调节脂质代谢的作用,从而改善大鼠的NAFLD。

关键词 三七丹参片;非酒精性脂肪性肝病;炎症反应;氧化应激;脂质代谢

Effect and mechanism of Sanqi danshen tablets in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

LEI Yutian, FENG Dan, CHEN Xinli, YANG Yuan, WU Hui (Dept. of Clinical Pharmacy Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the potential mechanism of Sanqi danshen tablets in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **METHODS** Core targets of Sanqi danshen tablets in the treatment of NAFLD were explored by network pharmacological methods. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were also performed. Based on the results obtained from network pharmacological studies, using SD rats as subjects, the NAFLD model was induced by feeding them high-fat diet. The effects of Sanqi danshen tablets on pathological changes such as lipid droplet vacuoles and lipid accumulation in the liver tissue of NAFLD rats, as well as its impact on relative indicators of lipid metabolism, inflammatory responses and oxidative stress, were investigated. **RESULTS** A total of 20 core targets for the treatment of NAFLD with Sanqi danshen tablets were screened, primarily involved in GO functions such as biological regulation, cellular membrane and binding, and enriched in signaling pathways related to inflammatory responses, oxidative stress and lipid metabolism. Compared with the model group, lipid droplet vacuoles were reduced significantly in low-dose, medium-dose, high-dose groups of Sanqi danshen tablets and positive control (simvastatin) group, the number of lipid droplets decreased significantly and the color became lighter. The contents of total cholesterol, triglyceride (except for medium-dose group of Sanqi danshen tablets), aspartate transaminase, alanine transaminase, tumor necrosis factor- α (except for low-dose group of Sanqi danshen tablets), interleukin-17 (except for Sanqi danshen tablets groups) and malondialdehyde (except for low-dose group of Sanqi danshen tablets) in liver tissue were significantly decreased, while the content of superoxide dismutase was significantly increased ($P<0.01$ or $P<0.05$). **CONCLUSIONS** Sanqi danshen tablets exert anti-inflammatory, antioxidant and

[△] **基金项目** 云南省科技厅科技计划项目基础研究专项(No. 202301AT070152);云南省科技厅科技计划项目重大科技专项(生物医药)(No.2019ZF005);中华国际医学交流基金会-中华医学会临床药学会临床药学科研基金项目(No.Z-202146-2101-2023)

* **第一作者** 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学、药理学。E-mail:2079957968@qq.com

通信作者 主任药师,博士生导师,硕士。研究方向:临床药学、药理学。E-mail:kyz-ggyx@163.com

lipid metabolism regulating effects by influencing the levels of inflammation, oxidative stress and lipids metabolism-related indicators, thereby improving NAFLD in rats.

KEYWORDS Sanqi danshen tablets; non-alcoholic fatty liver disease; inflammatory response; oxidative stress; lipid metabolism

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以肝细胞脂质蓄积为主要病理改变的肝脏代谢性疾病^[1]。研究表明,肝脏代谢功能紊乱可使大量脂质蓄积于肝细胞内,从而引发一系列病理改变^[2]。当肝脏受到损伤而发生脂质代谢紊乱时,脂质将在肝内蓄积,当脂质积累到一定程度可导致脂肪变性,进而诱发炎症反应和氧化应激反应,进一步加重脂质在肝脏中的积累,最终引发NAFLD^[3-4]。

美国肝病研究学会发布的《NAFLD临床评估和管理指南》和中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组等发布的《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)》均指出,NAFLD的主要治疗手段包括生活方式干预、手术治疗及药物干预等^[5-6]。其中,生活方式干预仅对少部分患者有效,仅有不足10%的肥胖患者在1年内能减重10%^[5];手术治疗具有侵入性强、费用昂贵的特点,主要适用于经其他手段治疗无效的或终末期患者;同时,上述指南均未推荐用于NAFLD治疗的特效药物,仅推荐了用于NAFLD相关合并症(如肥胖、高血压、2型糖尿病、血脂紊乱、痛风等)的治疗药物,主要包括降糖药(二甲双胍、吡格列酮、利拉鲁肽)、降脂药(贝特类、他汀类)以及保肝药(双环醇、多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素)等^[6-7]。可见,研发有效、安全的NAFLD治疗药物成为当前学界亟待解决的问题。

三七丹参片由三七、丹参、香附组成,是昆明医科大学第一附属医院(以下简称“我院”)研发的院内制剂。该药的主要成分包括三七总皂苷、丹参酮Ⅱ_A等,其中三七总皂苷可通过抑制血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)及肝脏指数的异常升高来减轻NAFLD大鼠的肝脂肪变性,从而发挥肝脏保护作用^[8-9];丹参酮Ⅱ_A可通过抑制肝细胞铁死亡、下调肝组织中活性氧(reactive oxygen species, ROS)表达、减少肝组织中脂质蓄积来改善NAFLD^[10]。此外,本课题组前期开展的前瞻性真实世界研究结果显示,三七丹参片可改善NAFLD患者的肝功能,调节其血脂水平,疗效显著^[11],但具体作用机制不明确。基于此,本研究拟采用网络药理学方法预测三七丹参片治疗NAFLD的潜在靶点,再通过动物实验进行初步验证,旨在明确三七丹参片改善NAFLD的潜在机制,为该药的合理安全应用及NAFLD相关治疗药物的研发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括Feyond-A300型酶联免疫分析仪(杭州奥盛仪器有限公司)、CX23型光学显微镜

(日本Olympus公司)、Milli-Q EQ 7008型超纯水机(美国Millipore公司)等。

1.2 主要药品与试剂

三七丹参片[滇字制药(A)20091965A,专利号89113176.4,批号20230320,规格0.26 g]由我院药学部提供;辛伐他汀片(批号A23011403,规格20 mg)购自浙江京新药业股份有限公司;饱和油红O染色液(批号G1206)购自北京索莱宝科技有限公司;苏木精-伊红(HE)染色液(批号MB9898)购自大连美仑生物科技有限公司;TC、TG、AST、ALT、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(批号分别为A111-1-1、A110-1-1、C010-2-1、C009-2-1、A001-3、A003-1)均购自南京建成生物工程研究所;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素17(interleukin-17, IL-17)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号分别为CSB-E11987r、CSB-E0745r)均购自武汉华美生物工程有限公司。

1.3 实验动物与饲料

本研究所用动物为SPF级雄性SD大鼠,体重(180 \pm 20)g,购自昆明医科大学实验动物学部,生产许可证号为SCXK(滇)K2020-0004。所有大鼠均饲养于SPF级动物房[温度(22 \pm 2) $^{\circ}$ C、相对湿度55%、每12 h光照/黑暗循环]内,自由摄食、饮水。普通饲料和60%高脂饲料(蛋白质、脂肪、碳水化合物热量分别占20%、60%、20%)均购自江苏省协同医药生物工程有限公司。本研究方案获昆明医科大学动物实验伦理审查委员会批准,批准号为kmmu20231490。

2 方法与结果

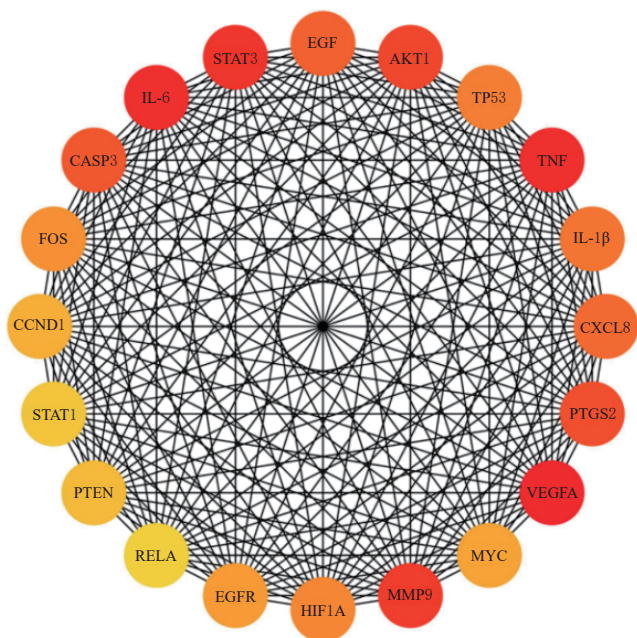
2.1 网络药理学研究

2.1.1 三七丹参片治疗NAFLD的潜在作用靶点筛选

首先,采用TCMSP数据库(<http://isp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)检索三七丹参片主要药材三七、丹参、香附中的有效成分,以口服利用率 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 为条件^[12],筛选出三七丹参片的活性成分,共78种。利用TCMSP数据库进一步检索所得活性成分对应的目标蛋白,即活性成分的预测靶点,共249个。然后,以“non-alcoholic fatty liver disease”“NAFLD”为关键词,在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org>)、OMIM数据库(<https://omim.org/>)和DrugBank数据库(<https://www.drugbank.com/>)中检索疾病靶点,对检索结果进行整合,获得NAFLD相关靶点,共1128个。最后,将上述所得三七丹参片活性成分靶点和NAFLD相关靶点进行映射取交集,即得三七丹参片活性成分治疗NAFLD的潜在作用靶点,共99个。

2.1.2 三七丹参片治疗NAFLD的核心靶点筛选

首先,为明确三七丹参片活性成分、交集靶点与NAFLD的相互作用关系,本研究采用CytoScape 3.9.1软件构建了“单味药材-有效成分-交集靶点-疾病”网络(限于篇幅,该图可扫描本文首页二维码链接页面中“增强出版”板块查看)。随后,本研究将三七丹参片治疗NAFLD的潜在作用靶点导入STRING数据库(<https://string-db.org/>),获得其蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,并通过CytoScape 3.9.1软件中的“cytoHubba”插件对该网络进行拓扑学分析,以最大团中心度(maximal clique centrality, MCC)排前20位的靶点^[3]作为三七丹参片治疗NAFLD的核心靶点。最后,以上述核心靶点为对象,同法构建PPI网络(图1),这20个核心靶点主要涉及炎症反应、氧化应激反应及脂质代谢过程。



VEGFA: 血管内皮生长因子A; IL-6、IL-1 β : 白细胞介素6、1 β ; TNF: 肿瘤坏死因子; STAT1、STAT13: 信号转导及转录活化因子1、3; MMP9: 基质金属蛋白酶9; PTGS2: 前列腺素内过氧化物合酶2; CXCL8: 趋化因子CXCL8; CASP3: 胱天蛋白酶3; AKT1: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1; HIF1A: 缺氧诱导因子1A; EGF: 表皮生长因子; EGFR: 表皮生长因子受体; MYC: 原癌蛋白c-myc; FOS: 原癌蛋白c-fos; CCND1: 周期蛋白D1; PTEN: 人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物; TP53: 肿瘤蛋白p53; RELA: 凋亡相关蛋白RelA。

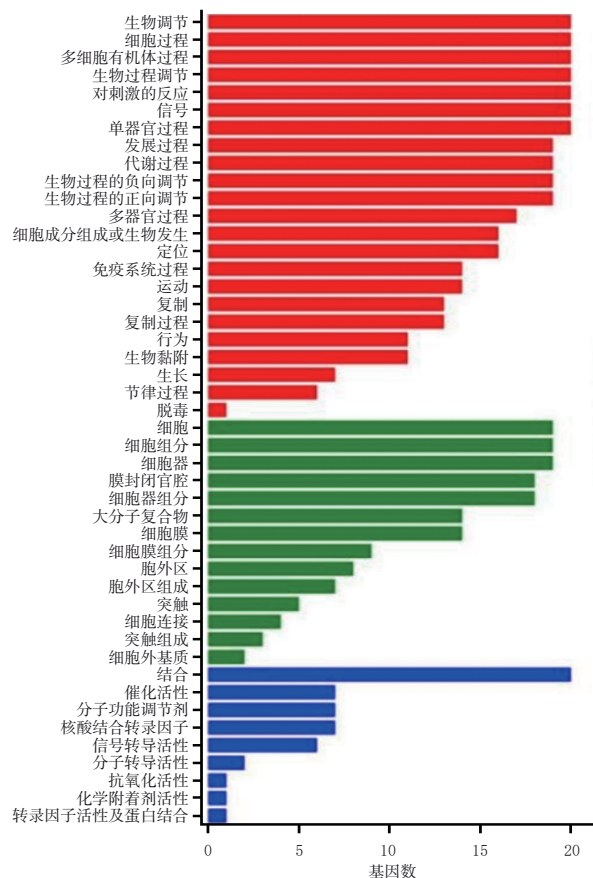
图1 三七丹参片治疗NAFLD核心靶点的PPI网络

2.1.3 三七丹参片治疗NAFLD的核心靶点富集分析

利用OmicShare平台(<https://www.omicshare.com/tools/Home/Task>),将物种设定为“Homo sapiens”,以 $P < 0.05$ 为标准^[4],对核心靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能及京都基因和基因组数据库(Kyoto

Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。

GO功能富集分析结果(图2)显示,核心靶点共涉及46个条目,其中生物过程23个,包括对生物调节、对刺激的反应、生物过程的正/负向调节等;细胞组分14个,包括细胞膜、细胞器、胞外区等;分子功能9个,包括结合、催化活性等。



红色:生物过程;绿色:细胞组成;蓝色:分子功能。

图2 三七丹参片治疗NAFLD核心靶点的GO功能富集图

KEGG通路富集分析结果(图3)显示,核心靶点主要富集于15条通路,其中与NAFLD有关的通路涉及炎症反应、氧化应激与脂质代谢等^[3-4],因此本研究后续动物实验拟针对炎症、氧化应激以及脂质代谢相关指标进行验证。

2.2 动物实验

2.2.1 动物模型制备、分组与给药

将SD大鼠随机分为对照组(8只)和高脂饮食(high-fat diet, HFD)组(43只),分别喂食普通饲料和60%高脂饲料,连续饲喂8周。第8周末,HFD组随机选取3只大鼠处死,取其肝组织进行油红O染色,若显示肝脏脂肪变性,则表明NAFLD模型建立成功。

造模后,将HFD组大鼠随机分为模型组,三七丹参

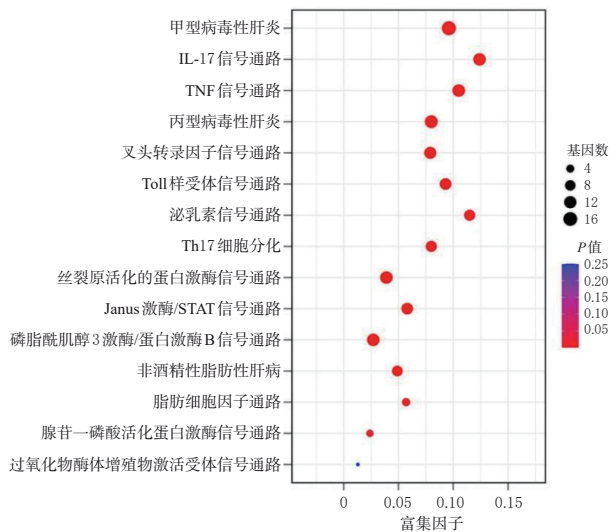


图3 三七丹参片治疗NAFLD核心靶点的KEGG通路富集气泡图

片低、中、高剂量组(52.65、105.3、210.6 mg/kg)和阳性对照组(辛伐他汀4 mg/kg^[12]),每组8只。其中,三七丹参片各组剂量参考药品说明书设置:三七丹参片的临床日剂量为2.34 g,按照人与大鼠体表面积折算,得三七丹参片高剂量为210.6 mg/kg,依次按半数递减,分别得三七丹参片中、低剂量为105.3、52.65 mg/kg。各药物组大鼠每天上午9:00—11:00灌胃相应药液(以生理盐水为溶剂)1次,体积均为5 mL/kg;对照组和模型组大鼠每天灌胃等体积生理盐水1次;连续8周。

2.2.2 取材

于末次给药后,各组大鼠禁食、不禁水12 h,称定体重后,以3%戊巴比妥钠麻醉,取腹主动脉血后,处死各组大鼠,取出肝脏,取部分于4%多聚甲醛溶液中固定,用于HE及油红O染色;剩余部分于-80℃下保存,备用。

2.2.3 大鼠肝组织病理变化观察

取“2.2.2”项下各组大鼠固定48 h的肝组织,经脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后切片,然后进行HE染色,以甲苯洗涤、中性树脂封片后,使用光学显微镜观察其肝组织的病理变化。

HE染色结果(图4)显示,与对照组相比,模型组大鼠肝组织中可见大小不等的球形脂滴空泡,肝细胞核由于脂滴挤压而呈不规则排列;与模型组比较,各药物组大鼠肝组织中脂滴空泡均有所减少。

2.2.4 大鼠肝组织中脂滴积累情况观察

取“2.2.3”项下各组大鼠的肝组织切片,经脱蜡、水化后进行油红O染色,随后以60%异丙醇分化,用苏木精复染、返蓝,水洗,以甘油明胶封片后,使用光学显微镜观察其肝组织中脂滴积累情况。

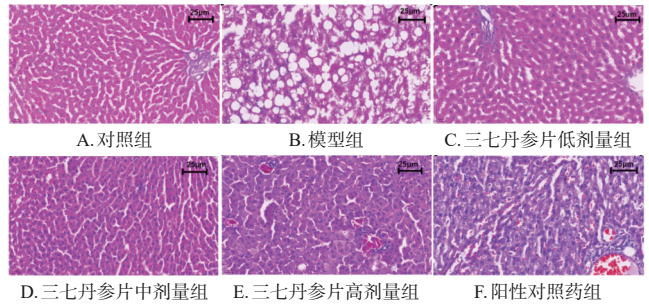


图4 各组大鼠肝组织的病理学观察(HE染色)

油红O染色结果(图5)显示,与对照组相比,模型组大鼠肝组织中存在大量的红色脂滴;与模型组相比,各药物组大鼠肝组织中的脂滴数量有所减少,颜色明显变浅。

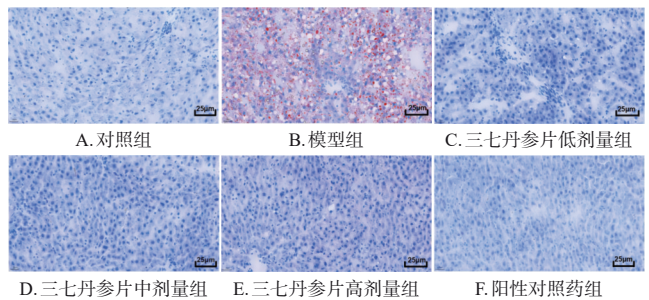


图5 各组大鼠肝组织中脂滴积累情况观察(油红O染色)

2.2.5 大鼠肝组织中生化指标检测

取“2.2.2”项下各组大鼠冻存的肝组织,根据相应试剂盒说明书操作,使用酶联免疫分析仪检测其肝组织中的血脂指标(TC、TG)、肝功能指标(AST、ALT)、炎症指标(TNF- α 、IL-17)和氧化应激指标(SOD、MDA)含量。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 26.0软件进行统计分析。多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验(方差齐时)或Dunnett's检验(方差不齐时)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结果(表1)显示,与对照组相比,模型组大鼠肝组织中TC、TG、AST、ALT、TNF- α 、IL-17、MDA含量均显著升高,SOD含量显著降低($P<0.01$);与模型组相比,各药物组大鼠肝组织中TC、TG(三七丹参片中剂量组除外)、AST、ALT、TNF- α (三七丹参片低剂量组除外)、IL-17(三七丹参片各剂量组除外)、MDA(三七丹参片低剂量组除外)含量均显著降低,SOD含量均显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

3 讨论

近年来,我国成人NAFLD患病率迅速增长^[1]。研究指出,NAFLD除能增加患者肝外并发症和肝病死亡风险外,还能显著增加其动脉硬化性心血管疾病和多种恶性肿瘤的发生风险^[1]。根据相关指南,目前尚无可推荐

表1 各组大鼠肝组织中TC、TG、AST、ALT、TNF- α 、IL-17、SOD、MDA含量比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

| 组别 | TC/(nmol/L) | TG/(nmol/L) | AST/(U/L) | ALT/(U/L) | TNF- α /(pg/mL) | IL-17/(pg/mL) | SOD/(U/mg) | MDA/(nmol/mL) |
|-----------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 55.36 \pm 18.67 | 70.33 \pm 17.72 | 152.00 \pm 17.84 | 348.70 \pm 35.81 | 247.60 \pm 22.91 | 547.50 \pm 37.91 | 101.48 \pm 8.42 | 0.94 \pm 0.42 |
| 模型组 | 93.54 \pm 4.30 ^a | 114.20 \pm 23.07 ^a | 491.50 \pm 63.65 ^a | 463.50 \pm 4.05 ^a | 343.20 \pm 19.23 ^a | 667.20 \pm 50.82 ^a | 77.88 \pm 5.44 ^a | 1.93 \pm 0.22 |
| 三七丹参片低剂量组 | 43.68 \pm 15.04 ^b | 71.80 \pm 16.88 ^b | 179.20 \pm 59.81 ^b | 337.00 \pm 26.87 ^b | 288.50 \pm 28.01 | 565.10 \pm 155.10 | 112.67 \pm 20.74 ^c | 1.60 \pm 0.22 |
| 三七丹参片中剂量组 | 49.92 \pm 10.03 ^b | 83.05 \pm 24.66 | 198.80 \pm 80.90 ^b | 369.00 \pm 14.34 ^b | 244.60 \pm 21.26 ^b | 607.20 \pm 63.20 | 123.82 \pm 14.81 ^b | 1.06 \pm 0.39 ^b |
| 三七丹参片高剂量组 | 31.29 \pm 8.91 ^b | 70.28 \pm 25.42 ^c | 207.41 \pm 77.49 ^b | 352.20 \pm 18.30 ^b | 225.60 \pm 18.05 ^b | 610.90 \pm 77.90 | 113.94 \pm 11.91 ^b | 0.48 \pm 0.31 ^b |
| 阳性对照组 | 42.96 \pm 13.59 ^b | 71.82 \pm 25.57 ^c | 195.10 \pm 39.96 ^b | 362.80 \pm 18.67 ^b | 219.10 \pm 21.37 ^b | 555.10 \pm 76.09 ^b | 101.75 \pm 15.68 ^c | 0.61 \pm 0.40 ^b |

a: 与对照组比较, $P < 0.01$; b: 与模型组比较, $P < 0.01$; c: 与模型组比较, $P < 0.05$ 。

的治疗NAFLD的特效药物。2024年,全球首个相关治疗药物Resmetirom在美国获批上市,其可显著改善NAFLD患者的肝纤维化,降低其低密度脂蛋白水平,但该药在我国获批上市尚需时日。因此,国内仍缺乏有效、安全的NAFLD治疗药物,研发相关药物具有重要的临床意义。

三七丹参片是我院自主研发并荣获国家发明专利的中成药制剂,由三七、丹参、香附组成,具有活血化痰、芳香开窍和理气止痛的功效。已有相关研究表明,三七丹参片中的单体成分具有一定的抗NAFLD活性,但具体靶点及机制尚不明确。为此,本研究通过网络药理学初步预测了三七丹参片治疗NAFLD的潜在机制,通过总结核心靶点及相关通路信息发现,三七丹参片可能通过调节脂质代谢、炎症反应、氧化应激来发挥抗NAFLD作用。在此基础上,本课题组开展了动物实验,在观察三七丹参片对NAFLD模型大鼠肝组织病理特征影响的基础上,也检测了其对于模型大鼠脂质代谢、炎症反应、氧化应激相关指标的影响。HE染色结果显示,三七丹参片各剂量组大鼠肝组织中的脂滴空泡均较模型组明显减少;油红O染色结果显示,三七丹参片各剂量组大鼠肝组织中脂滴数量均较模型组明显减少,脂滴颜色变浅,说明该药能够减少NAFLD大鼠肝组织中的脂滴空泡和脂质蓄积。

TG在肝脏内的异常蓄积是NAFLD发生的标志性特征,当游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)生成过多或分解代谢障碍时,其会以TG的形式在肝脏内积累,同时伴随着TC及其他代谢产物的增多,进而导致体内脂质大量蓄积,最终导致脂肪肝的形成^[4]。AST、ALT是评估肝脏损伤的重要指标,当NAFLD发生时,肝脏中的脂质蓄积会导致肝细胞损伤,从而导致AST、ALT含量升高^[5]。本研究通过检测TC、TG含量发现,三七丹参片可促进NAFLD大鼠的脂肪代谢,降低肝组织中的TC、TG含量;肝功能检测结果显示,三七丹参片能显著降低NAFLD大鼠肝组织中的AST、ALT含量,提示该药能改善NAFLD大鼠肝内脂质代谢,减轻其肝损伤。

当肝内脂质累积到一定程度,肝脏将发生脂肪变性,进而诱发炎症反应及氧化应激反应。MDA是机体

氧化损伤的代谢产物,能有效反映组织的过氧化程度,也能间接预测机体的氧化失衡程度;SOD含量的降低与MDA含量的升高均提示肝脏存在氧化损伤^[6]。本研究结果显示,经三七丹参片干预后,大鼠肝组织中SOD含量显著升高,MDA含量显著降低,提示该药具有一定的抗氧化应激能力。IL-17是促炎细胞因子,可进一步加重NAFLD患者肝脏的炎症反应^[17]。IL-17主要通过活化核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路来发挥促炎作用,而NF- κ B被激活后可调节下游炎症因子IL-6、IL-10、TNF- α 的表达,从而促进炎症反应的级联放大^[17];TNF- α 的表达上调可促进肝脏中炎症细胞的激活并加速其浸润,炎症细胞因子分泌增加会引发肝脏炎症,从而加重NAFLD^[18]。本研究结果表明,三七丹参片能通过降低NAFLD大鼠肝组织中TNF- α 的含量来减轻其肝脏炎症反应,但对IL-17的分泌无明显影响,提示TNF- α 可能是三七丹参片发挥抗炎作用的主要靶点。

综上所述,三七丹参片可通过影响肝组织中TC、TG、AST、ALT、SOD、MDA、TNF- α 的含量来发挥抗炎、抗氧化、调节脂质代谢的作用,从而改善大鼠的NAFLD。但本研究仅初步发现三七丹参片的抗NAFLD作用可能与抗炎、抗氧化及调节脂质代谢有关,具体作用靶点、通路尚未明确,有待后续研究予以完善。

参考文献

- [1] 赵瀚东,杨帆,詹丽.非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展[J].解放军医学院学报,2022,43(3):366-371.
ZHAO H D, YANG F, ZHAN L. Research advances in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43(3):366-371.
- [2] EKSTEDT M, NASR P, KECHAGIAS S. Natural history of NAFLD/NASH[J]. Curr Hepatol Rep, 2017, 16(4): 391-397.
- [3] FRANCQUE S, SZABO G, ABDELMALEK M F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1):24-39.
- [4] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association

- for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):328-357.
- [5] CUSI K, ISAACS S, BARB D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(5):528-562.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南:2018 更新版[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(5):641-649.
- National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Fatty Liver Expert Committee of Chinese Medical Doctor Association. Guideline of prevention and treatment for non-alcoholic fatty liver disease: a 2018 update[J]. *J Mod Med Health*, 2018, 34(5):641-649.
- [7] 孙超, 范建高. 中外非酒精性脂肪性肝病诊疗指南解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(3):235-238.
- SUN C, FAN J G. Interpretation of Chinese and foreign guidelines for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2019, 39(3):235-238.
- [8] 冯晓昇, 何朋伦, 赵微, 等. 三七总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠的改善作用及对 NO/iNOS/NF- κ B 通路的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(1):50-55.
- FENG X Y, HE P L, ZHAO W, et al. Effects of *Panax notoginseng* total saponins on improving non-alcoholic fatty liver disease rats and NO/iNOS/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2021, 43(1):50-55.
- [9] 张声生, 吴震宇, 陈剑明, 等. 三七总皂苷改善高脂诱导脂肪肝大鼠模型氧化应激及胰岛素抵抗的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(1):56-61.
- ZHANG S S, WU Z Y, CHEN J M, et al. Study on the mechanism of action of total saponins of *Panax notoginseng* in ameliorating oxidative stress and insulin resistance in rats fed with high fat diet[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2014, 34(1):56-61.
- [10] 秦智, 周敏. 丹参酮 II_A 通过 Nrf2 信号通路抑制肝组织铁死亡对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(6):1611-1620.
- QIN Z, ZHOU M. Tanshinone II_A inhibits ferroptosis via Nrf2 signaling pathway to protect liver in rats of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(6):1611-1620.
- [11] 钱林惠. 三七丹参片治疗非酒精性脂肪性肝病的真实世界研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.
- QIAN L H. Real-world study on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease with Sanqi danshen tablets [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2023.
- [12] VUGMEYSTER Y, HARROLD J, XU X. Absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) studies of biotherapeutics for autoimmune and inflammatory conditions[J]. *AAPS J*, 2012, 14(4):714-727.
- [13] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. *BMC Syst Biol*, 2014, 8(Suppl. 4):S11.
- [14] 乌日嘎, 威力斯, 乌日拉嘎, 等. 匝迪-5 味丸改善心肌缺血再灌注损伤的作用机制预测及验证[J]. *中国药房*, 2024, 35(4):442-448.
- WURIGA, WEILISI, WURILAGA, et al. Prediction and validation of the mechanism of Zadi-5 pill in protecting myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *China Pharm*, 2024, 35(4):442-448.
- [15] 谭丹枫, 陶月英, 姜媛, 等. 胆石六号颗粒对模型小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(22):3106-3110.
- TAN D F, TAO Y Y, JIANG Y, et al. Study on improvement effects of Danshi VI granules on non-alcoholic fatty liver disease in model mice[J]. *China Pharm*, 2018, 29(22):3106-3110.
- [16] 何峰, 张雪莲, 温祥臣. 山楂酸对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型小鼠炎症反应及氧化应激的影响[J]. *中国药房*, 2019, 30(7):901-905.
- HE F, ZHANG X L, WEN X C. Effects of crataegolic acid on inflammatory response and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease model mice induced by high-fat diet[J]. *China Pharm*, 2019, 30(7):901-905.
- [17] SONG Y, YANG J M. Role of interleukin (IL)-17 and T-helper (Th)₁₇ cells in cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1):1-8.
- [18] ASSUNÇÃO S N F, SORTE N C A B, ALVES C A D, et al. Inflammatory cytokines and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children and adolescents[J]. *Nutr Hosp*, 2018, 35(1):78-83.

(收稿日期:2024-07-30 修回日期:2025-01-07)

(编辑:张元媛)